

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60-208971

⑬ Int.Cl.⁴

C 07 D 263/32
// A 61 K 31/42

識別記号

序内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)10月21日

A B B
A B F
A D N

7166-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 7 頁)

⑮ 発明の名称 新規なオキサゾール誘導体

⑯ 特願 昭59-64409

⑰ 出願 昭59(1984)3月30日

⑱ 発明者 中川 晃 烏栖市藤木町970の11
井上 寿 孝 大川市酒見947
斎田 勝 佐賀県三養基郡基山町小倉855の75
中村 邦 裕 烏栖市田代大官町833-1
田上 義 洋 福岡県筑紫郡那珂川町片繩1027-6
八谷 照 美 佐賀県神埼郡千代田町渡瀬1000
⑲ 出願人 久光製薬株式会社 烏栖市田代大官町408番地

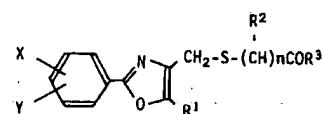
明細書

1. 発明の名称

新規なオキサゾール誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



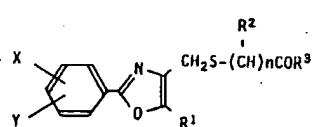
(式中、R¹及びR²は水素原子又は低級アルキル基を、R³は水酸基又は置換アミノ基を、X及びYは水素原子又はハロゲン原子を、nは1又は2の整数を意味する)で表わされる新規なオキサゾール誘導体に関するものである。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式 (1)

(式中、R¹及びR²は水素原子又は低級アルキル基を、R³は水酸基又は置換アミノ基を、X及びYは水素原子又はハロゲン原子を、nは1又は2の整数を意味する)で表わされる新規なオキサゾール誘導体に関するものである。

前記一般式 (1) におけるR¹、R²、R³及びX、Yについて更に具体的に説明すると、R¹及びR²の低級アルキル基はメチル基、エチル基、n-プロピル基又はイソブロピル基を、R³の置換アミノ基は2-ピリジルアミノ基、3-ピリジルアミノ基、4-ピリジルアミノ基、2-チアブリルアミノ基、4-メチル-2-チアブリルアミノ基、5-メチル-2-チアブリルアミノ基、4-フェニル-2-チアブリルアミノ基、4-(p-クロルフェニル)-2-チアブリルアミノ基、4-(p-メトキシフェニル)-2-チアブリルアミノ基、2-チアジアブリルアミノ基、3-メチル-2-チアゾロンイミノ基、3-ベンジル-2-チアゾロンイミノ基、2-ハイドロキシカルボニルアニリノ基、2-エトキシカルボニルアニリノ基、3-ハ



(1)

特開昭60-208971 (2)

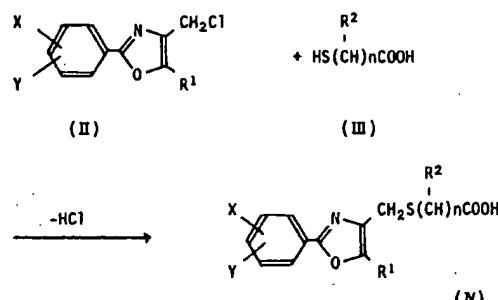
イドロキシカルボニルアミノ基、4-ハイドロキシカルボニルアミノ基、3-メチル-ベンゾチアゾロンイミノ基、2-(2-チアゾリニル)アミノ基、モルホリノ基、ビペリジノ基又はピロリジノ基を、X及びYのハロゲン原子は弗素原子、塩素原子又は臭素原子を意味する。

従来、抗アレルギー剤や自己免疫疾患治療剤として、副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤が知られている。しかし、これらの薬剤は長期連用すると重篤な副作用を発現するために、副作用の少ない非ステロイド系の薬剤の開発が望まれている。そこで、本発明者等は非ステロイド系の新規化合物を求め、一般式(Ⅰ)で表わされるオキサゾール誘導体を合成し、薬理作用に就いて種々検討したところ、上記一般式(Ⅰ)で表わされる化合物は優れた免疫機能調節作用及び抗アレルギー作用を有しており、関節リウマチ、腎炎、自己免疫疾患、癌、喘息、細菌感染症等の治療剤又は抗高脂血症剤として有用であることを見出し、本発明を完成したのである。

次に本発明に係る化合物の製造法について述べる。本発明の化合物は下記に記載する方法によつて收率よく得ることができるが、これらの製造法は一例にすぎず、当然他の化学的類似方法によつても製造できるものである。

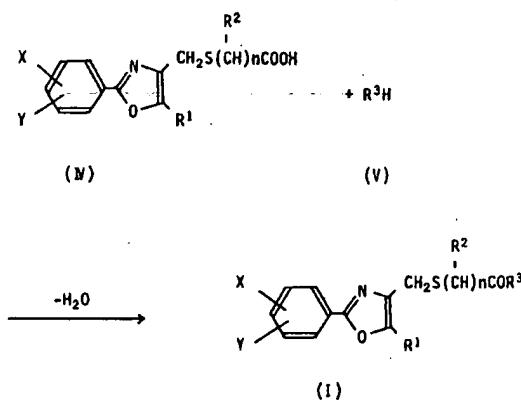
尚、一般式(Ⅱ)で表わされる出発原料は当該業者に一般的に知られた公知の方法、例えば特開昭54-30167及びケミカル ファーマシューティカル ブルティン (CHEMICAL PHARMACEUTICAL BULLETIN) 19, 2050 (1971) 等の方法に準じて容易に合成することができる。

製造法A



但し、式中、R¹、R²及びX、Yは前記と同じ意味を有する。

製造法B



但し、式中、R¹、R²及びX、Yは前記と同じ意味を有し、R³は置換アミノ基を有する。

前記製造法について具体的に説明すると、製造

法Aは一般式(Ⅱ)と(Ⅲ)で表わされる化合物を不活性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、n-ブロバノール、テトラヒドロフラン又はジオキサン等)中、脱ハロゲン化水素剤(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)の存在下に0~120℃にて反応させればよい。製造法Bは一般式(Ⅳ)と(Ⅴ)で表わされる化合物を不活性溶媒(例えば、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン又はアセトニトリル等)中、脱水剤(例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、五塩化リン、ポリリン酸又は無水酢酸等)の存在下に0~120℃にて反応させるか、単に(Ⅳ)と(Ⅴ)を空気気流中、180~220℃に加熱しても反応は円滑に進行する。

以下に実施例を示し本発明を更に具体的に説明する。

実施例1

4-クロロメチル-2-フェニルオキサゾール1.49g、α-メルカプトプロピオン酸1.06gをエ

タノール30mlに溶解し炭酸カリウム2.76gを加え、還流下に2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去、残渣に氷水を加え、塩酸酸性とし析出する結晶を濾取。結晶は水洗、乾燥後イソプロピルエーテルより再結晶し無色プリズム晶の2-(4-(2-フェニル)オキサゾリルメチルチオ)プロピオン酸2.24gを得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

融 点	103~104 °C
元素分析値	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S
理 論 値	C: 59.30 H: 4.98 N: 5.32
実 測 値	C: 59.23 H: 4.98 N: 5.46

実施例2

2-(4-(2-フェニル)オキサゾリルメチルチオ)プロピオン酸2.63gを塩化メチレン25mlに溶解したのち0~5°Cに冷却する。次いでN,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド2.06gと2-アミノチアゾール1.00gを加え同温度にて4時間

攪拌する。反応終了後、析出した結晶を濾別。滤液は減圧濃縮し残渣をエタノールより再結晶し、無色針状晶のN-(2-チアゾリル)-2-(4-(2-フェニル)オキサゾリルメチルチオ)プロピオアミド3.03gを得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

融 点	128~129 °C
元素分析値	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂
理 論 値	C: 55.63 H: 4.38 N: 12.16
実 測 値	C: 55.48 H: 4.30 N: 12.23

以下、前記実施例の方法に準じて以下の化合物を合成した。

実 施 例 序						融 点 (°C)	元 素 分 析						
							計算値 (%)		実測値 (%)				
	R ¹	R ²	R ³	X, Y	n		C	H	N	C	H	N	
3	H	CH ₃	OH	4-Cl	1	108~109	52.44	4.06	4.70	52.60	4.00	4.61	
4	H	H	OH	H	2	82~84	59.30	4.98	5.32	59.14	5.15	5.20	
5	H	H	OH	4-Cl	2	98~101	52.44	4.06	4.70	52.40	4.19	4.51	
6	H	H	OH	4-F	2	107~109	55.51	4.30	4.98	55.70	4.32	5.08	
7	H	CH ₃	OH	4-F	1	129~131	55.51	4.30	4.98	55.40	4.41	4.77	
8	H	H	OH	2,6-dCl	2	115~118	47.00	3.34	4.22	46.88	3.30	4.36	
9	CH ₃	CD ₃	OH	H	1	122~123	60.63	5.45	5.05	60.45	5.42	4.98	
10	CH ₃	H	OH	H	2	138~139	60.63	5.45	5.05	60.78	5.46	5.12	
11	CH ₃	CD ₃	OH	4-Cl	1	155~156	53.93	4.53	4.48	54.11	4.50	4.55	
12	H	H		4-F	2	104~105	60.49	4.51	11.76	60.64	4.46	11.58	

No.	R ¹	R ²	R ³	X, Y	n	融点(℃)	C	H	N	C	H	N
13	H	H		4-F	2	144 - 145	52.88	3.88	11.56	52.70	3.95	11.66
14	H	CH ₃		H	1	113 - 114	55.31	4.93	12.09	55.20	4.88	11.95
15	H	CH ₃		4-Cl	1	141 - 144	50.59	3.71	11.06	50.32	3.65	11.01
16	H	H		H	2	154 - 157	55.31	4.93	12.08	55.55	5.03	12.00
17	H	H		4-Cl	2	174 - 176	50.59	3.71	11.06	50.72	3.60	10.98
18	CH ₃	CH ₃		H	1	113 - 115	64.57	5.42	11.89	64.39	5.66	11.95
19	CH ₃	CH ₃		H	1	120 - 122	62.40	6.40	8.09	62.31	6.48	8.15

No.	R ¹	R ²	R ³	X, Y	n	融点(℃)	C	H	N	C	H	N
20	H	H	OH	H	1	127 - 129	57.82	4.45	5.62	57.81	4.45	5.64
21	H	CH ₃		H	1	128 - 129	55.63	4.38	12.16	55.59	4.35	12.25
22	CH ₃	CH ₃		H	1	200 °C 1mmHg	66.25	7.02	8.13	66.27	7.10	8.10
23	H	H	NH ₂	H	3	140 - 143	59.52	5.38	10.68	59.35	5.39	10.75
24	H	CH ₃	NH ₂	H	1	139 - 140	59.52	5.38	10.68	59.48	5.35	10.65
25	H	H		H	2	161 - 163	56.80	4.77	11.69	56.92	4.69	11.74
26	H	H		H	2	172 - 175	52.01	4.07	16.17	52.08	4.07	16.23
27	H	H		H	2	86 - 88	56.80	4.77	11.69	56.67	4.79	11.74

No	R ¹	R ²	R ³	X, Y	n	融点(℃)	C	O	N	C	O	N
28	H	H		H	2	75 - 76	64.37	5.40	6.82	64.42	5.51	6.80
29	H	H		H	2	108 - 110	61.59	4.68	10.26	61.46	4.60	10.09
30	H	H		4-Cl	2	81 - 93	51.84	4.09	10.67	51.95	4.01	10.68
31	H	H		2-Cl	2	69 - 70	51.84	4.09	10.67	51.87	4.22	10.58
32	CH ₃	CH ₃		4-Cl	1	93 - 94	53.00	4.45	10.30	52.94	4.45	10.38
33	CH ₃	H		H	2	99 - 100	57.89	5.13	11.25	57.96	5.21	11.10
34	H	H		4-P	2	94 - 96	54.10	4.27	11.13	53.97	4.24	11.25

次に本発明の化合物の薬理実験方法及び薬理データを示す。

実験例1 遷延型過敏反応の増強試験

6週令のddY系雌性マウスを1群10匹として使用した。感作は $5 \times 10^5 / 40\text{mg}/\text{マウス}$ の羊赤血球(S R B C)をマウスの左足臍皮下に注射して行なった。感作と同時に本発明の化合物を0.5%トランゴンゴム生理食塩液に懸濁したもの50mg/kgの投与量で3日間経口投与した。誘発は感作から4日目に $1 \times 10^9 / 40\text{mg}/\text{マウス}$ のS R B Cを右足臍皮下に注射して行なった。誘発前と誘発24時間後のマウスの足臍の厚みを測定し、厚みの増加率を表1に示した。対照薬としてN-2'-カルボキシフェニル-4-クロロアントラニル酸2ナトリウム塩(C C A)を使用した。

表1 遷延型過敏反応の増強試験

試験化合物	投与量 (mg/kg)	足臍の厚みの 増加率(%)
実施例3の化合物	50	38.3
実施例4の化合物	50	69.5 **
実施例9の化合物	50	30.4
実施例14の化合物	50	99.8 **
実施例15の化合物	50	40.6 **
実施例17の化合物	50	42.7 *
C C A	50	55.0 **

*: p < 0.05, **: p < 0.01

(対照群に対して有意差があることを示す。)

実験例2 免疫不全の回復作用

6週令のddY系雌性マウスを1群10匹として使用した。サイクロフォスファマイド(C Y)30mg/kgを感作日から3日間腹腔内投与したマウスに本発明の化合物を0.5%トランゴンゴム生理食塩液に懸濁したもの50mg/kgの投与量で感作日

から3日間同様に経口投与した。感作は 5×10^6 /40mg/マウスのSRBCをマウスの左足臍皮下に注射して行ない、誘発は抗原感作の4日目に 1×10^6 /40mg/マウスのSRBCを右足臍皮下に注射して行なった。誘発前と誘発24時間後のマウスの足臍の厚さを測定し、足臍の厚みを表2に示した。

表2 免疫不全の回復作用

試験化合物	投与量 (mg/kg)	足臍の厚み ($\times 10\text{cm}$)
無処理	-	9.15±0.87**
CY	30	5.77±0.73
CY+実施例4の化合物	50	8.79±0.83*
CY+実施例14の化合物	50	9.48±0.63**

*: p < 0.05, **: p < 0.01

(CY処置群に対して有意差があることを示す。)

実験例3 遅延型過敏反応の抑制試験

6週令のddY系雄性マウスを1群8~10匹として使用した。感作は 1×10^6 /40mg/マウスのS

RBCをマウスの左足臍皮下に注射して行なった。誘発は感作4日後に 1×10^6 /40mg/マウスのSRBCを右足臍皮下に注射して行なった。誘発前と誘発24時間後のマウスの足臍の厚みを測定し、厚みの抑制率を表3に示した。本発明の化合物は0.5%トラガントゴム生理食塩液に懸濁したもの50mg/kgの投与量で誘発直後及びその16時間後の2回にわたって経口投与した。対照薬としてN-2'-カルボキシフェニル-4-クロロアントラニル酸2ナトリウム(CCA)及びプレドニゾロンを同様に経口投与した。

表3 遅延型過敏反応の抑制試験

試験化合物	投与量 (mg/kg)	足臍の厚みの抑制率(%)
実施例4の化合物	100	20.9*
実施例5の化合物	100	34.7**
実施例9の化合物	100	36.7**
実施例14の化合物	100	27.3**
実施例15の化合物	100	20.0
実施例17の化合物	100	38.9**
CCA	100	14.9
プレドニゾロン	2.5	55.6**

*: p < 0.05, **: p < 0.01

(対照群に対して有意差があることを示す。)

手続補正書(自発)

昭和60年5月11日

特許庁長官 志賀 学 殿



1. 事件の表示

昭和59年 特許願第64409号

2. 発明の名称

新規なオキサゾール誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 佐賀県鳥栖市田代大宮町408番地(841)

名称 久光製薬株式会社

代表者 中富博隆

(連絡先 電 09428-3-2101 山川秀樹)



4. 補正命令の日付 自発

5. 補正の対象

明細書中、「3.発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

本願明細書中、下記の訂正を致しました



- (1) 明細書中、「3.発明の詳細な説明」の欄の第6頁上から第10行目の「五塩化リン」とあるを、「五酸化リン」と訂正する。
- (2) 同書中、第8頁上から第3行目より第5行目の「N-(2-チアゾリル)-2-(4-(2-フェニル)オキサゾリルメチルチオ)プロピオアミド」とあるを、「N-(2-チアゾリル)-2-(4-(2-フェニル)オキサゾリルメチルチオ)プロピオン酸アミド」と訂正する。
- (3) 同書中、第11頁の実施例No.23のnが「3」とあるを、「2」と訂正する。